

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарственото средство

Bonafos tablet 800 mg
Бонефос таблетки 800 mg

2. Количествен и качествен състав

1 таблетка съдържа активна съставка
Disodium clodronate 800 mg
Пълния състав е обявен в точка 6.1

3. Лекарствена форма

филмирани таблетки : бели овални , с отбелязана разделителна
черта,означени с L 134 от едната страна
Размер на таблетката 9 mm x 20 mm

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на хиперкалциемия и остеолиза , дължащи се на злокачествено
заболяване.

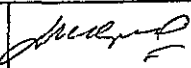
4.2 Дозировка и начин на приложение

Clodronate се елиминира главно през бъбреците.Следователно по време
на лечение с Clodronate е необходимо да се поддържа адекватна
хидратация.

Таблетките Бонефос трябва да се поглъщат цели.Таблетката Бонефос
800 мг може да бъде разделена на две за по- лесно преглъщане,но двете
половинки трябва да се приемат по едно и също време.Таблетките
Бонефос не трябва да се счукват или разтварят преди прием.

Препоръчително е дневната доза от 1600 мг да се приема еднократно.
В случаи че се приемат по високи дози от 1600 мг ,допълнителната доза
се приема отделно /на втори прием /

Единичната дневна доза или първата за деня доза, трябва да се приема
сутрин на празен стомах с чаша вода.Необходимо е един час след приема
на медикамента ,пациента да не приема храна ,течности / различни от
вода/ и други перорални медикаменти.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5873 / 05-06-02	
621 / 28-05-02	



Когато дневната доза е разделена на 2 приема , първия прием трябва да става според горните указания .Втория прием трябва да става между отделните хранения , повече от 2 часа след и 1 час преди приема на храна , течности /различни от вода/ и други перорални медикаменти.

Клодронат никога не трябва да се приема с мляко , храни и лекарствени средства , съдържащи калций или други двувалентни катиони защото те пречат на абсорбцията му.

Деца : безопасността и ефективността на употребата при деца не е установена.

Пациенти в напреднала възраст : Няма специални препоръки за дозировка при такива пациенти.В клинични изпитвания , в които са включени пациенти над 65 години не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции , специфични за тази възрастова група.

Възрастни пациенти с запазена бъбречна функция

Лечение на хиперкалциемия , дължаща се на злокачествено заболяване

При лечение на хиперкалциемия,дължаща се на злокачествено заболяване се препоръчва венозно приложение на клодронат.В случаи че се използва перорална терапия трябва да се започне с висока доза 2400 до 3200 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор дозата да се намалява постепенно до 1600 mg дневно за да се поддържа нормална серумна концентрация на калций.

Лечение на остеолиза , дължаща се на злокачествено заболяване

При пероралното лечение на увеличеното разграждане на костите , без наличие на хиперкалциемия дозировката е индивидуална.Препоръчва се начална доза 1600 mg дневно.Ако е необходимо , в зависимост от клиничния ход, дозата може да се увеличи , но не трябва да надвишава 3200 mg дневно.

Пациенти с бъбречно увреждане

Клодронат се излъчва , главно през бъбреците.Поради това той трябва да се прилага предпазливо при пациенти с бъбречна недостатъчност, дневни дози над 1600 mg не трябва да се използват продължително.



4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към бифосфонати. Едновременно лечение с други бифосфонати.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

По време на лечението с клодронат трябва да се приема достатъчно количество течности. Това е особено важно, когато се прилагат интравенозни инфузии и при пациенти с хиперкалциемия или бъбречна недостатъчност.

Клодронат трябва да се прилага предпазливо при пациенти с бъбречна недостатъчност/Виж "схема за адаптиране на дозите" 4.2/
Венозното приложение на дози значително по-високи от препоръчаните може да предизвика тежко бъбречно увреждане, особено когато скоростта на вливане е голяма.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременната употреба с други бифосфонати е противопоказана. Има съобщения, че едновременното приложение на клодронат и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) най-често Диклофенак, може да се свърже с бъбречно увреждане.

Поради увеличаване на риска от хипокалциемия, клодронат трябва да се използва внимателно заедно с аминокликозиди.

Съобщава се, че едновременната употреба на естрамустин фосфат и клодронат увеличава максималната серумна концентрация на естрамустин до 80% максимум.

Клодронат образува трудно разтворими комплекси с двувалентните катиони, затова едновременното прилагане с храни или лекарствени средства, съдържащи двувалентни йони, напр. Антиацидни или желязосъдържащи средства води до значително намаляване бионаличността на клодронат.

4.6 Бременност и кърмене

Въпреки, че при животни е установено преминаването на клодронат през плацентата в плода, не е известно дали при хора преминава в плода или в кърмата. Не е известно дали клодронат не може да предизвика увреждане на плода или на репродуктивната способност при хора. Ето



защо Бонифос не трябва да се употребява от бременни жени или кърмачки освен ако терапевтичната полза отчетливо надвишава възможните рискове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма причини да се смята, че клодронат може да има някакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са гадене, повръщане и диария, които се появяват при около 10% от пациентите. Тези нежелани реакции са леки и обикновено се появяват при по-високи дози.

Нежеланите реакции се свързват с пероралната терапия и с венозната употреба но честотата им може да е различна.

- **Метаболизъм и нарушения на храненето**

Асимптомна хипокалциемия-често

Симптоматична хипокалциемия-рядко

Повишените серумни концентрации на паратиреоидния хормон се свързват с понижените серумни стойности на серумния калций. Има съобщения за промени в серумните концентрации на алкалната фосфатаза. При някои пациенти с метастази алкалната фосфатаза може да е повишена и при костни и чернодробни метастази.

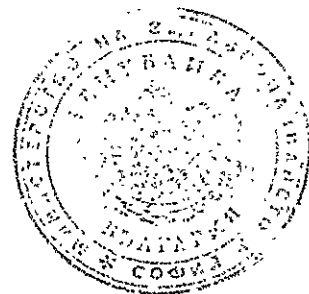
- **Дихателна система, гръден кош, медиастинум**

Отбелязани са отделни случаи на нарушения на дихателната функция при пациенти с аспиринова астма. Реакциите на свръхчувствителност се изразяват в нарушения на дихателната функция.

- **Гастроинтестинален тракт**
гадене, повръщане и диария-обичайно са леки

- **черен дроб и жлъчни пътища**

Повишаване трансаминазите обикновено в границите на нормата.



В много редки случаи повишените трансминази надхвърлят двойно горна граница на нормата без да се свързват с нарушение на чернодробната функция.

- **Кожа и подкожие**

Кожните реакции са от тип реакции на свръхчувствителност и са рядко проява.

- **Пикочо-полова система**

Редки:Нарушения на бъбречната функция повишаване на серумния креатинин и протеинурия .

Възможно е да се получи тежко бъбречно увреждане след бързо венозно вливане на високи дози клодронат /Виж 4.2 указанията за дозировка/

4.9 Предозиране

Симптоми

Повишаване на серумния креатинин и нарушение на бъбречната функция след бързо венозно вливане на високи дози клодронат

Лечение

Лечението е симптоматично.Трябва да се осигури достатъчно хидратиране и да се проследи бъбречната функция и серумната концентрация на калций.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Клодронат е названието на химичното съединение бифосфонат,аналог на природния пирофосфат.Бифосфонатите са с голям афинитет към тъканите , съдържащи минерали , каквато е костната тъкан.Ин витро те подтискат преципитацията на калциев фосфат , блокират превръщането му в хидроксиапатит , забавят агрегацията на апатитните кристали до образуване на по-големи кристали , както и разтварянето на тези кристали.

Основния механизъм на действие на клодронат е инхибиращият ефект върху остеокластната костна резорбция.Той инхибира костната резорбция , предизвикана по различни начини.При плъхове по време на растеж , инхибирането на костната резорбция при високи дози клодронат предизвиква разширение на метафизите на дългите кости.



При овариектомирани плъхове , костната резорбция се инхибира в ниски дози -3 mg/kg приложени подкожно , веднъж седмично.

Във фармакологични дози клодронат предотвратява намалението на костната сила.Той подтиска дозозависимо резорбцията на костта , без да оказва неблагоприятни ефекти върху минерализирането или върху други аспекти на качеството на костта.Клодронат инхибира също и резорбцията на костта при експериментална бъбречна остео дистрофия.

Способността на клодронат да инхибира костната резорбция при хора е установена чрез хистологични , кинетични и биохимични изследвания.Все още обаче точният механизъм на подтискане на костната резорбция е отчасти неизвестен.Клодронат подтиска активността на остеокластите , намалявайки серумната концентрация на калций и екскрецията на калций и хидроксипролин в урината.Когато се използва само клодронат в дози инхибиращи костната резорбция , не се наблюдават ефекти върху нормалното костно минерализиране при хора и се установява понижение на риска от фрактури при пациенти с рак на гърдата или мултиплен миелом.

5.2 Фармакокинетични свойства

- **Абсорбция**

Стомашно-чревната абсорбция на клодронат ,подобно на другите бифосфонати е ниска , около 2%.Абсорбцията на клодронат е бърза , максималната серумна концентрация след единична перорална доза се достига за 30 минути.Поради силно изразеният афинитет на клодронат към калций и други двувалентни катиони , абсорбцията е нищожна , когато се приема с храна или лекарствени средства , съдържащи двувалентни катиони.

В едно проучване приема на клодронат 2 часа преди закуска е използван като сравнително лечение,разлика от 1 час или 30 минути намалява бионаличността на клодронат но разликата не е статистически значима./сравнителна бионаличност 91% срещу 69% съответно / Съществуват големи индивидуални различия в стомашно-чревната абсорбция на клодронат.Независимо от тях , количеството клодронат в организма остава постоянно при продължително лечение.

- **Разпределение и елиминиране**

Степента на свързване на клодронат с плазмените протеини е ниска и обемът на разпределение е 29-50 l.Елиминирането на клодронат от серума се характеризира с две ясно различими фази : разпределителна фаза с полуживот около 2 часа и фаза на елиминиране , която е много бавна поради здравото му свързване с костта.Клодронат се елиминира главно през бъбреците,около 80% от абсорбирания клодронат се появява в



урината в продължение на няколко дни. Частта , свързана с костта /около 20% от абсорбираното количество/ се екскретира по-бавно и бъбречния клирънс е около 75% от плазмения клирънс.

Тъй като клодронат действа върху костта , не е установена ясна връзка между плазмените или кръвни концентрации на клодронат и терапевтичната му ефективност , както и с нежеланите лекарствени реакции. Фармакокинетичният профил на клодронат не се повлиява от фактори , свързани с възрастта , лекарствения метаболизъм или други патологични състояния , освен бъбречната недостатъчност , при която намалява бъбречния му клирънс.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията за остра токсичност , с прилагане на единични дози при мишки и плъхове установяват следните стойности на LD-50

Перорално приложение > 3600 mg/kg /мишки/
2200 mg/kg /плъхове/

Венозно приложение 160 mg/kg /мишки/
120 mg/kg /плъхове/

Клиничните признаци на остра токсичност при мишки и плъхове включват намалена моторна активност , конвулсии , безсъзнание и диспнея. При малки прасенца венозна доза 240 mg/kg е токсична след 2 или 3 вливания, което може би се дължи на хипокалциемия.

- Системна поносимост

Изследванията за субхронична и хронична токсичност с продължителност 2 седмици до 12 месеца за извършени с плъхове и малки прасенца. При всички тези изследвания се съобщава за малък брой смъртни случаи. При венозно приложение в дневни дози 140 и 160 mg/kg на плъхове изходът е летален след 1-7 дни. При прасенцата дневни дози от 80 mg/kg приложени венозно след 7-13 ден предизвикват повръщане и обща слабост преди настъпване на смъртта. Перорални дневни дози 100-480 mg/kg дневно приложени на мишки и 800 mg/kg дневно на плъхове не се наблюдава смъртност , във връзка с изпитваното вещество.

В изследванията за токсичност , ефекта на клодронат се наблюдава в следните органи /наблюдаваните промени са дадени в скоби/ : костни /остеосклероза , свързана с фармакологичните ефекти на клодронат/ , стомашно-чревен тракт /раздразнен/ , кръв /лимфопения , ефекти върху



хемостазата/ , бъбреци / разширени тубули , протеинурия/ и черен дроб /повишение на серумните трансаминизи/.

- Репродуктивна токсичност

При изследванията върху животни , не са установени увреждания на плода под действието на клодронат , но при високи дози мъжкият фертилитет е намален. След едномесечно третиране на новородени плъхове с подкожно приложение на клодронат са установени промени на скелета , подобни на остеопороза . Тези промени се дължат на фармакологичния ефект на клодронат.

- Генотоксичен потенциал, туморогенност

Клодронат не е показал генотоксичен потенциал ; не са установени карциногенни ефекти при изследванията на мишки и плъхове.

6. Фармацевтична характеристика

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Core

Silicified microcrystalline cellulose
(consisting of :microcrystalline cellulose
colloidal anhydrous silica)
croscamellose sodium
stearic acid
magnesium stearate

Coat

Hypromellose
Polyethylene glycol 400
Titanium dioxide (E 171)

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

3 години

Лекарствения продукт да не се използва след изтичане на срока на годност означен на опаковката



6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °C

6.5 Данни за опаковката

PVC/Алуминиево фолио-блистерна опаковка, съдържаща 60 таблетки

6.6 Инструкции за употреба

Да се съхранява според указанията на място недостъпно за деца

7. Носител на разрешителното за употреба

Leiras OY subsidiary of SCHERING AG
Turku 20101, Finland

8. Производител

Leiras OY, Pansionate 47
FIN-20210 Turku, Finland

9. Дата на последна редакция на текста :

28.04.2000 г.

